

Gyermekkori pszichogén nem epilepsziás rohamok szemiológiai elemzése és klasszifikálása video-EEG monitorizálási adatok alapján

Doktori tézisek

Dr. Szabó Léna

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Fogarasi András egyetemi magántanár Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Rajna Péter egyetemi tanár, az MTA doktora

Dr. Balogh Attila főorvos, Ph.D.,

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Machay Tamás egyetemi tanár, Ph.D

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Erőss Lóránd főorvos, Ph.D.

Dr. Veress Gábor egyetemi docens, Ph.D.

Budapest

2013

1. Bevezetés

A pszichogén nem epilepsziás roham (PNES) a viselkedés vagy a tudati szint változása, mely általában könnyen észrevehető rohamokban jelentkezik, epilepsziás rohamra hasonlít, de nem kísérik az epilepsziára jellemző klinikai és elektrofiziológia jelek.

A PNES abszolút gyakorisága nem magas (1.5-3 / 100 000 lakosra becsülik) azonban a video-EEG monitorizálásra érkező terápiarezisztens epilepsziás betegek között akár 20-24 %, terápiarezisztens status epilepticus esetében pedig akár 50% is lehet a PNES betegek aránya. A betegek között nagyobb arányban fordulnak elő nők (67-74%). A betegség diagnózisa átlagosan 7,2 évvel a tünetek első jelentkezése után születik meg. Reuber és munkatársai adatai alapján az első roham a legtöbb beteg esetében 10-19 éves kor között jelentkezik, míg a diagnózis csak 20-40 éves kor között születik meg. Ezen adatok még inkább aláhúzzák a gyermek-epileptológusok felelősségét a PNES diagnózisának felállításában.

A PNES kiváltó okaiként gyakran igazolódik valamilyen trauma (gyász, fizikai- vagy szexuális abúzus). A traumák mellett a diszfunkcionális családszerkezet, kritikusabb szülők és erősebb szomatizációs tendencia is állhat a háttérben. PNES gyakran fordul elő szorongással, depresszióval, szomatiform zavarral, disszociatív zavarral, poszttraumás stressz zavarral együtt és gyakoribb valamilyen személyiségzavar társulása is. Több tanulmány PNES-es betegek esetében kevésbé hatékony megküzdési stratégiát, magasabb szintű haragot és

ellenségességet írt le. Stressz és megoldatlan problémák precipitálhatják a rohamokat gyakran nem csak azonnal, hanem hónapokkal-évekkel később is.

A pszichogén rohamok diagnosztizálása a video-EEG monitorozás megjelenésével vált elsősorban lehetővé. Gyermekkorban a parasomniákon kívül az epilepsziás rohamoktól való elkülönítés jelenti a legnagyobb kihívást, különösen azért, mert a PNES-es betegek egyharmadának van GM-re emlékeztető rohama. Bizonyos rohamszemiológiai jellemzők megjelenése segít a differenciáldiagnosztikában.

A terápia egyik első eleme a diagnózis helyes közlése. Ez az esetek legalább 10 %-ában megszünteti a rohamokat. Különösen egyértelmű a jótékony hatása újonnan diagnosztizált betegség esetén. PNES kezelésében számos pszichoterápiás módszer kipróbálásra került, jó tapasztalatokról számoltak be kognitív viselkedésterápiával (CBT), személyre szabott pszichoterápiával, foglalkozásterápiával, operáns kondicionálás módszerével, dinamikus orientált pszichoterápiával. A CBT hatékonyságát standard egészségügyi ellátással szemben III-as osztályú evidencia igazolta [9]. Mayor és munkatársai leírták, hogy az antiepileptikumok azonnali leállítása nem járt nagyobb kockázattal, viszont javította a kimenetelt.

A PNES prognózisa a különböző tanulmányokban igen változó, a gyógyulási arány 29-50% között mozog. A prognózis attól is függ, hogy az adott vizsgálatban milyen kimeneteli mutatót használnak. A rohamgyakoriság jól használható, de nem mutatja az egyéb

pszichopatológiai tényezők változását (pl. foglalkoztatottság, leszázalékolási arány, egészségügyi ellátás igénybevétele). A jobb kimenetel valószínűbb volt a magasabb IQ-jú, szociális státuszú, iskolázottságú és a fiatalabb betegek között. A kevésbé súlyos rohamok és a pszichiátriai komorbiditások hiánya szintén jobb prognózissal jártak együtt. Rossz prognosztikai faktornak találták viszont a férfi nemet, a nagyobb disszociatív tendenciát, a jelentősebb személyiségzavart, és a többfajta tünet együttes megjelenését.

Szemiológiai csoportosítás

A pszichogén rohamok szemiológiai csoportosítása jól használható módszernek tűnik, hiszen egy betegben általában egyfajta roham jelenik meg mind felnőttek, mind gyermekek esetében. A leggyakrabban használt csoportosítási elvek a domináns tüneteken alapulnak, és elkülönítenek eszméletvesztéssel, illetve főleg motoros tünetekkel járó rohamokat. Egyes szerzők a pszeudorohamokat a tünetek oldaliséga alapján csoportosították. Seneviratne és munkatársai 61 beteg 330 rohama alapján hat csoportba sorolták a pszichogén rohamokat: 1. Ritmusos tremor, 2. Hyperkinetikus vagy hypermotoros forma, 3. Komplex motoros forma, 4. Dialeptikus roham (elhúzódo mozgásszegény, kóma szerű állapot), 5. Nem epilepsziás aura, és 6. Kevert (amikor ez előbbi formákból több is megjelent egyszerre).

Gyermekek között a mozgás kiterjedése alapján leírtak prominens motoros, szubtilis motoros és mindkettővel egyszerre járó rohamokat.

Selwa és munkatársai a prognózis és a rohamforma között találtak összefüggést. A katatón csoportban nagyobb százalékban fordult elő a teljes remisszió (53%), mint a „csapkodással” járó csoportban (21%). Betts és munkatársai a betegség etiológiája és a rohamforma között találtak összefüggést: az elájulással járó rohamok esetében gyakrabban állt szexuális abúzus a háttérben.

Ezen adatok alapján látható, hogy a rohamforma sok esetben támpontot nyújt az etiológia, a prognózis, a terápia megtervezése szempontjából. Fontos lenne a különböző csoportosítási rendszereket egységesíteni, így az eredmények könnyebben általánosíthatók lennének.

2. Célkitűzés

Vizsgálatom célja kettős volt, egyrészt a Bethesda Gyermekkórház video-EEG laborjának 10 éves működése alatt végzett vizsgálatok jellemzőinek áttekintését végeztem el, másrészt a monitorban rögzített gyermekkori pszichogén nem epilepsziás rohamok részletes szemiológiai elemzését.

A 10 év alatt rögzített adatok elemzése során vizsgáltam az elvégzett monitorizálások indikációit, jellegzetességeit, a született diagnózisokat, a vizsgálat hasznát, nehézségeit, a betegek epidemiológiai jellemzőit. A hazai tapasztalatok összefoglalásával szeretném megkönnyíteni a gyermekkori video-EEG monitorizálás indikációinak felállítását, hozzájárulva ezzel a minél korábbi diagnózis megalkotásához, valamint az epilepsziasebészeti esetek minél korábbi felismeréséhez és a megfelelő műtét előtti kivizsgálásához.

Több tanulmány is leírta a pszichogén rohamok különböző szemiológiai jellemzőit, de csak néhány tanulmány próbálta a pszichogén rohamokat a rohamjelenségek alapján csoportosítani és csak egy tanulmány vizsgálta a gyermekkori pszichogén rohamok szemiológiáját. Jelen vizsgálat célja ennek a hiánynak betöltése az összes PNES diagnózisú gyermek pszichogén rohamainak újraelemzésével, részletes szemiológiai leírásával és csoportosításával. Másik célom a felnőtteknél leírt PNES klasszifikációs rendszer klinika használhatóságának vizsgálata volt gyermek populációban.

3. Módszerek

A 2001. június 1. és 2011. május 31. között eltelt 10 évben a MRE Bethesda Gyermekkórház Epilepszia Diagnosztikai Részlegében tartós VEM-on átesett betegek adatait dolgoztuk fel az erről az időszakról rendelkezésre álló adatbázis, illetve a vizsgálatokról készített részletes összefoglalók alapján [124]. Azon betegek adatai kerültek feldolgozásra, akiknél 24 óránál hosszabb VEM vizsgálat történt.

Minden gyermek folyamatos, napi 24 órás video-EEG monitorizáláson esett át. A skalp elektródákat a 10-20-as nemzetközi elektróda elhelyezési rendszer szerint tettük fel. Az EEG-t és az audio-visualis jeleket Brain Quick (Micromed S.p.A) video EEG system and System Plus software-rel rögzítettük. Szükség szerint kiegészítő elektródákat (EKG ill. EMG) helyeztünk fel.

A rögzített video és EEG felvételeken kívül a vizsgált beteg, a klinikai vizsgálat és a szakvélemény legfontosabb jellemzőit egy adatbázisban rögzítettük. Az adatbázisunk tartalmazza a betegek életkorát a betegség indulásakor és a monitorizálás idején, a vizsgálat előtt észlelt rohamszámot, az iktális és interiktális epileptiform jelek meglétét vagy hiányát, a vizsgálat hosszát, a vizsgálat során észlelt rohamok számát, azok hosszát. Ugyancsak rögzített a VEM indikációja illetve a vizsgálat alapján megszületett döntést, pl. epilepsziasebészeti kivizsgálás esetén a műtét javasolt vagy nem javasolt. Epilepszia diagnózis esetén szerepel a szindróma besorolás és az etiológia, nem epilepsziás jelenségek esetén a megállapított diagnózis.

A fent részletezett betegpopulációból PNES-sel diagnosztizált gyermekek (18 év vagy annál fiatalabbak) felvételeit tovább elemeztem [125]. Az epilepszia, mint kísérőbetegség nem volt kizáró ok. A pszichogén rohamok szemiológiai jellemzőit egy adatbázisban rögzítettem. A táblázatban rögzítésre került a mozgás típusa, anatómiai eloszlása (végtagok, fej, törzs, csípő), a szinkronitás, szimmetria, szemmozgások, válaszkészség, hangadás, hyperventilláció, vegetatív tünetek, aura és emocionális jelek jelenléte, kezdet (hirtelen vagy fokozatos), a lefolyás, szemtanú jelenléte és a jelenség hossza. A Seneviratne által felnőttekre alkalmazott csoportosítást használtam a rohamok különböző kategóriákba sorolásához: 1. Ritmusos motoros PNES 2. Hypermotor PNES, 3. Komplex motoros PNES, 4. Dialeptikus PNES, 5. Nem epilepsziás aura, és 6. Kevert PNES.

A statisztikai elemzést a Statistica (StatSoft, Inc. (2010) version 9.1. www.statsoft.com.) szoftverrel történt. A csoportok összehasonlításához nem paraméteres próbákat használtam (Mann-Whitney U teszt illetve Kruskal-Wallis teszt).

Minden beteg, illetve szülője beleegyező nyilatkozatot írt alá a VEM előtt. A vizsgálatot a Bethesda Gyermekkórház Etikai Bizottsága engedélyezte.

4. Eredmények

4.1 Video-EEG monitorizálás tapasztalatai

Az eltelt 10 év alatt 541 betegnél (280 fiú) 597 db, 24 óránál hosszabb VEM történt. 46 betegnél volt szükség a vizsgálat ismételtesére (6 betegnél kétszer, 3-nál háromszor). Az ismétlés indikációja legtöbbször differenciáldiagnosztikai probléma volt, ezenkívül több alkalommal a műtéti indikáció felállításához volt szükség ismételt vizsgálatra.

A vizsgált betegek életkora átlagosan 9,27 (0-36 év, SD 6,02) volt. A betegeink 5%-a (32 fő) idősebb volt 18 évnél.

Az egész beteganyagot tekintve a betegség indulása és a vizsgálat között eltelt idő átlagosan 4,7 év (0-26 év, SD 4,7; medián 3) volt.

A kérdéses jelenséget az összes vizsgálat 80 %-ában (477 vizsgálat) sikerült rögzíteni, nem volt lényeges különbség az eredményesség tekintetében a különböző indikációval végzett monitorizálások között.

Jóval nagyobb volt az esély a sikerre, ha a monitorizálást megelőzően a jelenség legalább heti rendszerességgel megjelent.

A vizsgálatok 60 %-a (356 db) differenciáldiagnosztikai célból 40 %-a (241 db) pedig epilepszia sebészeti kivizsgálás céljából történt. Az epilepsziasebészeti indikációval történt vizsgálatok eredményeképpen 74 betegnél összesen 84 műtét történt.

A VEM alatti gyógyszercsökkentés miatt a tíz év alatt gyógyszermegvonásos, nem habituális roham csak egyetlen esetben jelentkezett.

A differenciáldiagnosztikai céllal végzett 356 VEM 191 esetben (53,6 %) vezetett epilepszia diagnózisához. 165 vizsgálatnál (az összes vizsgálat 28%-a, a differenciáldiagnosztikai vizsgálatok 46%-a) a kérdéses jelenség nem epilepsziás eredetű volt, 124 esetben az epilepszia diagnózisát ki lehetett zárni. 41 vizsgálat során (24%) nem jelentkezett a kérdéses jelenség, így az epilepszia diagnózisát nem lehetett megerősíteni. Az anamnézis, a jelenségek leírása és a látott ébrenléti és alvási EEG alapján valószínűbb volt a nem epilepsziás eredet. A többi nem epilepsziás eredetű jelenség mozgászavar (33), alvási paroxysmalis jelenség (33), viselkedészavar (11) vagy pszichogén eredetű esemény (47) volt.

4.2. Pszichogén nem epilepsziás rohamok jellemzői

A vizsgált időintervallumban 27 esetben született PNES diagnózis (21 lány), akiknél összesen 275 (1-92 /gyermek, medián: 3) pszichogén roham került rögzítésre, 75 (1-8, medián: 2/gyermek) archiválásra. A gyermekek életkora a VEM idején átlagosan 14.8 év volt, szignifikánsan magasabb ($Z = -6.21$ $p < 0.0001$), mint a többi VEM-en átesett betegé (7.9 év). Kilenc (33%) gyermeknek epilepsziás rohamai is voltak.

A pszichogén rohamok átlagos hossza 269 ± 549 (1-3417) másodperc volt, mely szignifikánsan hosszabb, mint a VEM során rögzített egyéb, főként epilepsziás eredetű rosszulletek időtartama (83 ± 222 másodperc ($Z = -3.72$ $p = 0.002$)). A PNES kezdetekor az esetek 89%-ában volt jelen szemtanú. A rohamok 80 %-a hirtelen kezdődött és 68%-uk hirtelen ért véget. A roham kezdetekor az események 15%-ában volt a

gyermekek szeme csukva, a roham alatt 22%-ban. Az esetek 34%-ában a gyermek nem volt kontaktusba vonható.

A leggyakoribb motoros tünet a tremor volt, melyet az események 25%-ában észleltünk. A felső végtag gyakrabban volt érintett, mint az alsó, míg csípőrázást csak két esetben tudtunk rögzíteni.

32 roham (43%) során észleltünk elsősorban negatív emocionális jeleket.

Seneviratne és munkatársai által leírt klasszifikációs rendszer alapján betegeink között nem volt hypermotor PNES, a komplex motoros roham 13%, a kevert PNES 4%-ban fordult elő, ami nagyjából megegyezik a felnőtteknél leírt gyakoriságokkal. Ritmusos motoros roham 18 esetben (24%) fordult elő, kb. fele olyan gyakran, mint felnőtteknél. A dialeptikus forma jelentősen gyakoribb volt gyermekek között (29%), mint felnőttekben (11%). A különböző rohamformák közötti megoszlás szignifikánsan eltért egymástól ($p < 0,001$) a két csoportban.

23 gyermek (85%) minden rohama ugyanabba a csoportba tartozott, tehát csak egyféle PNES-t produkált.

Összesen 14 esetben derült ki valamilyen lehetséges etiológiai tényező, leggyakrabban szorongás. Két gyermeknél figyelemfelkeltés és másodlagos betegségelőnyök állhattak a háttérbe. Két esetben gyógyszeres kezelést igénylő depresszióra derült fény.

5. Következtetések

5.1. Video-EEG monitorizálás tapasztalatai

- Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a VEM gyermekkorban biztonságos vizsgálat.
- Laborunk hatékonysága megfelel a nemzetközi adatoknak, a monitorizálások 80 %-ban sikerült rögzíteni a kérdéses jelenséget.
- Tapasztalataink alapján a gyermekkori video-EEG monitorizálás indikációt a következőképpen foglaljuk össze:
 - Minden olyan esetben, amikor epilepsziasebészeti beavatkozás lehetősége felmerül.
 - Ha a rohamok fennállása mellett az EEG nem tartalmaz epileptiform jeleket, vagy tartalmaz, de azok nincsenek összhangban a rohamleírással.
 - Terápiarezisztens epilepszia esetén, ha azt nem tudjuk racionálisan magyarázni.
 - Ha tünetek alapján PNES, mozgászavar vagy alvászavar lehetősége merül fel, és az anamnézis alapján nem lehet biztosan azonosítani ezeket.
 - Ha a PNES, alvászavar, mozgászavar mellett a betegnek epilepsziás rohamai is vannak vagy ha interiktális EEG-je epileptiform jeleket mutat.
 - Szükség lehet a vizsgálatra szubtilis, nehezen felismerhető rohamok gyanúja esetén.

5.2. Pszichogén nem epilepsziás rohamok

- Megállapítottuk, hogy mind a PNES gyakorisága a VEM-ok során (4,8%), mind a férfi / nő arány (nő 78%), mind a társuló epilepszia előfordulása (33%) betegeink között megfelelt a korábban leírt adatoknak.
- Megállapítottuk, hogy a pszichogén rohamok hosszabb ideig tartanak, mint az epilepsziás rohamok, és gyakran hirtelen kezdődnek.
- Kimutattuk, hogy gyermekkori PNES alatt gyakori a negatív érzelm megjelenése (43%), verbális kommunikációt a rohamok 32%-ban figyeltünk meg.
- Megállapítottuk, hogy gyermekkori PNES során a leggyakoribb mozgásforma a tremor (a rohamok 25%-ában fordult elő).
- Megállapítottuk, hogy a csípőrázás nem jellemző a gyermekkori pszichogén rohamokra.
- Gyermekesetében a válaszkészség elvesztése ritkábban, csupán a rohamok 34 %-ában fordult elő, leggyakrabban a dialeptikus rohamok (100 %) illetve a komplex motoros rohamok (67 %) során.
- Kimutattuk, hogy gyermekkorban is nagy a pszichogén rohamok egyéni belüli homogenitása
- Megállapítottuk, hogy a különböző rohamformák gyakorisága eltérő a gyermek és a felnőtt populációban
- Klinikai vizsgálatunk alátámasztotta, hogy a mozgásszegény, dialeptikus forma a fiatalabb gyermekek jellemző rohamfajtája. A dialeptikus PNES gyermekkorban kétszer olyan gyakori volt, mint felnőttekben, illetve a

gyermekek átlag életkora a dialeptikus PNES csoportban volt a legalacsonyabb; szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem epilepsziás aura, illetve komplex motoros roham csoportban.

- Létrehoztunk egy új csoportosítási rendszert, melyben a mozgással járó pszichogén nem epilepsziás rohamokat minor és major motoros rohamokba soroltuk. A felosztást nem a felnőtteknél korábban leírtak szerint a szimmetria és szinkronitás alapján, hanem inkább a mozgás mennyisége, kiterjedése és a válaszkészség megléte vagy hiánya alapján tettük meg. A minor motoros roham jellemzően egy homogén motoros aktivitás (legtöbbször tremor, de előfordulhat tónusszerű mozgás is), mely kiterjedésében lokalizált, általában szinkron, és gyakrabban érinti a felső végtagot, mint az alsót. Az esetek nagy részében nem jár tudatvesztéssel. Azok a rohamok, melyek ennél összetettebb mozgással járnak, több végtagot is bevonnak, migrálnak, és jellegükben változnak, a major motoros rohamok közé soroltuk. Ebben a csoportban gyakran jelentkezik tudatzavar is. A major motoros rohamokat tovább osztottuk a mozgás szinkroniája alapján szinkron ritmusos motoros, illetve aszinkron motoros rohamokra.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1 Disszertációhoz kötődő közlemények

1. Siegler Zs, Hegyi M, Jakus R, Neuwirth M, Paraicz É, **Szabó L**, Fogarasi A: 10 év- 600 vizsgálat – gyermekek video-EEG monitorizálásával szerzett tapasztalataink. (2013) Ideggyogy Sz 66:107-114. IF: 0,488
2. **Szabó L**, Siegler Z, Zubek L, Liptai Z, Körhegyi I, Bánsági B, Fogarasi A. (2012) A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia 53:565-70. IF: 3,961
3. Constantin T, Kalovics T, Ponyi A, Nagy E, Sallai K, **Szabo L**, Garami M, Muller J, Gergely P, Danko K, Fekete G, Kalmanchev R. (2009) Prevalence of antiphospholipid and antinuclear antibodies in children with epilepsy. Medical Science Monitor. 15:CR164-9. IF: 1,543

6.2 Disszertációhoz nem kötődő közlemények

1. Zubek L, **Szabó L**, Diószeghy Cs, Gál J, Élő G: End-of-life decisions in Hungarian intensive care units. (2011) Anaesth Intens Care 39:116-121. IF 1,279
2. Zubek L, **Szabo L**, Lakatos PL, Papp J, Gal J, Elo G: Double balloon enteroscopy examinations in general anaesthesia. (2010) World J Gastroenterol 16:3418-3422. IF: 2,240

3. Zubek L, **Szabó L**, Gál J, Lakatos PL, Papp J, Élő G. (2010) Kettősballon-enteroszkópiás vizsgálatoknál végzett altatások során szerzett hazai tapasztalatok. Beteg-autonómia az anesztéziában. Orvosi Hetilap 151:1976–1982.
4. Zubek L, **Szabo L**, Gal J Öllös Á, Élő G. (2010) A kezeléskorlátozás gyakorlata a hazai intenzív osztályokon. Orvosi Hetilap 151(38):1530-1536.
5. **Szabó L**. Nagy J. Kálmánchey R. (2008) Szerzett gyermekkori epilepsziás beszédzavar kezelése adrenokortikotrop hormonnal. Ideggyogy Sz. 61:409-416.
6. Zubek L., Tókey B., **Szabó L.**, Élő G. (2007) Jogos védelem: a tájékozott beleegyezés jogi és etikai problémái. Orvosi Hetilap 148:1155-62.
7. Gács Zs., **Szabó L.**, Kovács G. (2006) Methaemoglobinaemia – ritka vagy gyakori – oka. Gyermekgyógyászat 57:160-164.
8. Gerevich J., **Szabó L.**, Polgár P., Bácskai E. (2006): Methadone Maintenance in Europe and Hungary: Degrees of Sociocultural Resistance. Psychiatric Services 57:776-778. IF: 2,430
9. **Szabó L.**, Polgár P., Gerevich J. (2005) Metadonkezelés: Egy ártalomcsökkentő módszer meghonosodása Magyarországon. Orvosi Hetilap 146:1685-1691.